

# 光动力疗法治疗浅表性食管癌的研究进展

吴晨<sup>1</sup>, 王凌云<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

<sup>2</sup>济宁市第一人民医院消化内科, 山东 济宁

收稿日期: 2022年11月26日; 录用日期: 2022年12月21日; 发布日期: 2022年12月30日

## 摘要

浅表性食管癌, 指的是局限于黏膜层和黏膜下层, 不论有无淋巴结转移。目前, 临床上很多浅表性食管癌病人常常伴随其他疾病无法行内镜及外科手术治疗, 在这种情况下, 光动力疗法作为一种对肿瘤细胞选择性高、可重复的微创治疗受到越来越多的关注。如今关于光动力治疗食管癌的文献较多, 然而, 针对其对于浅表性食管癌的总结甚少, 本文对比了光动力疗法与其他技术对浅表性食管癌的治疗疗效, 并分析其研究进展, 希望为光动力治疗浅表性食管癌的临床开展提供参考。

## 关键词

食管癌, 光动力疗法, 内镜黏膜下剥离术, 内镜黏膜下切除术

# The Research Progress of Photodynamic Therapy for Superficial Esophageal Carcinoma

Chen Wu<sup>1</sup>, Lingyun Wang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>College of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining Shandong

<sup>2</sup>Department of Gastroenterology, Jining No. 1 People's Hospital, Jining Shandong

Received: Nov. 26<sup>th</sup>, 2022; accepted: Dec. 21<sup>st</sup>, 2022; published: Dec. 30<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

Regardless of lymph node metastases, superficial esophageal carcinoma is defined as being localized to the mucosa and submucosa. Many individuals who have superficial esophageal carcinoma and additional clinical conditions are now ineligible for endoscopic or surgical treatment. Photo-

\*通讯作者。

dynamic therapy (PDT) is gaining popularity in this case as a highly reproducible and minimally invasive technique that is highly selective for tumor cells. There is a lot of literature on photodynamic therapy for esophageal carcinoma nowadays, but very little focused on superficial esophageal carcinoma. With the intention of serving as a reference for the clinical development of photodynamic therapy in patients with superficial esophageal cancer, this paper compares the therapeutic effects of photodynamic therapy with those of other technologies for superficial esophageal cancer and analyzes its research progress.

## Keywords

Esophageal Carcinoma, Photodynamic Therapy, Endoscopic Submucosal Dissection, Endoscopic Mucosal Resection

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

WHO 国际癌症研究中心发布的最新数据显示: 2020 年全世界食管癌新发病数和死亡数分别为 60.4 万例和 54.4 万例, 分别位居恶性肿瘤第 7 位(3.1%)和第 6 位(5.5%), 其中发病率最高的地区为亚洲东部[1]。目前, 由于食管癌筛查知识的普及, 癌症患者有早期化趋势。传统上, 浅表性食管癌是通过手术治疗的, 但手术改变了正常组织结构, 术后并发症多, 极大地影响患者的生存质量。随着技术的发展, 内镜黏膜下切除术(Endoscopic Mucosal Resection, EMR)、内镜黏膜下剥离术(Endoscopic Submucosal Dissection, ESD)、光动力疗法(Photodynamic Therapy, PDT)等已被引入浅表性食管癌的治疗, 光动力疗法作为一种微创技术, 可用于治疗非肿瘤性疾病及各类癌症, 目前已成功应用于皮肤科、妇科、泌尿科和肿瘤科。在日本, PDT 已被批准用于治疗内镜下难以治疗的浅表性食管癌[2]。

## 2. PDT 及其作用原理

PDT 是应用光敏剂联合相应光源, 诱导光动力学反应, 选择性破坏靶组织的一种治疗方法。实施光动力疗法, 需提前给患者服用光敏药物, 使得该光敏剂能优先在恶性肿瘤及其脉管系统中积累到一定程度, 然后将光导纤维放置在食道中施加单色激光。PDT 对癌症组织的作用机制始于光敏剂在癌细胞内的积累, 光敏剂吸收适当波长后由基态转化为激发态, 在分子氧的参与下, 导致单态氧和自由基的形成, 单态氧和相邻的生物大分子发生氧化反应后, 光敏剂从单重态转变为激发三重态, 引发一系列级联事件, 导致直接癌细胞死亡、肿瘤血管系统损伤和免疫效应[3] [4] [5]。其中, PDT 通过影响肿瘤微环境, 引起血管栓塞, 导致微循环障碍, 继而使得癌组织缺血坏死, 还通过诱导癌细胞发生免疫原性细胞死亡, 释放危险相关分子模式, 激活固有免疫细胞, 从而增加肿瘤细胞的免疫原性[6] [7]。光敏剂吸收光后引发光化学和光物理反应被分为两种反应途径: 光敏剂从基态转变为激发态时产生的自由基与氧气相互作用以形成氧化产物称为 I 型, 活化的光敏剂将其能量转移到氧气以形成单线态氧称为 II 型。虽然这两种反应同时发生, 但 II 型产生活性氧被称为抗肿瘤的主要途径[2]。

## 3. 临床应用疗效对比

### 3.1. PDT 与内镜下根除治疗

在过去的十余年中, 因为疾病早期发现和治疗方法的进步, 使食管癌的 5 年生存率从 5%提高到 20%

[1]。对于局限于食管黏膜层和黏膜下层的肿瘤, 淋巴结转移的风险相对较低, 治愈率高, 当前主要以内镜下根除治疗为首选治疗方式, 包括 EMR 和 ESD, 由于目前主要以 ESD 为主, 本文将着重对比 ESD 与 PDT 的疗效。

### 3.1.1. PDT 与 EMR

EMR 是指将内镜下息肉切除术和内镜黏膜下注射术结合, 将病变黏膜完整切除的治疗方法。一项对 1000 名接受 EMR 的黏膜内癌患者进行的研究[8]显示, 96% 的患者实现了完全缓解, 10 年生存率为 75%。Ishihara 等[9]报道了 1995 年 1 月至 2004 年 12 月收治的 110 例食管黏膜鳞状细胞癌患者(均无淋巴管浸润), 进行 EMR 治疗后的总体 5 年生存率为 79.5%。但是 EMR 术后狭窄风险高, 有研究表明, EMR 术后的食管狭窄率高达 49.7% [10], 从既往研究报道中知, PDT 术后狭窄的发生率为 16%~21% [11] [12], 由此可知, PDT 相对 EMR 具有更低的狭窄发生率。Pech 等[13]人研究了 1996 年 9 月至 2002 年 9 月的浅表性食管癌, 共计 31 人, 均接受 PDT 治疗, 结果示所有患者在 37 个月的中位随访期间完全缓解率达到 100%, 后有 10 例局部复发, 无病生存率为 68%。他们认为对于浅表性食管癌的患者, PDT 的长期良好效果可以作为食管切除术和内镜切除术的替代选择。与上述数据对比发现, PDT 在疾病长期生存方面或许可与 EMR 相媲美。

### 3.1.2. PDT 与 ESD

根据欧洲胃肠内镜协会指南推荐, 对于黏膜癌的切除, ESD 并没有表现出优于 EMR, 因此 EMR 应是首选, 如病灶大于 15 mm, 肿瘤提升不良及有黏膜下浸润风险的病变, 可考虑 ESD [14]。在临床病理类型的应用中, EMR 为腺癌的首选; 切除病变位置更深的 ESD 为鳞状细胞癌的首选[15], 完全切除率为 78%~100%, 复发率为 0%~2.6% [16], 在一项针对 32 名浅表性食管腺癌患者的美国多中心回顾性研究中, Yang 等[17]人注意到该食管腺癌的总完全切除率与治愈性切除率分别为 62.5%和 56.3%, 由此可见, ESD 在完全切除率方面对食管腺癌低于食管鳞状细胞癌, 而 PDT 对食管的病理类型无选择要求, 对食管鳞癌或腺癌都有效; 同时, PDT 不受部位限制, 对于相对少发的颈段食管癌, 此处空间狭小, 手术视野较差, ESD 操作难、风险高, 而 PDT 操作简单, 能够良好的利用食管空腔结构的解剖学特点, 作用位置相对固定, 利于光导纤维插入, 照射范围均匀, 效果良好。既往研究表明, ESD 术后食管狭窄的发生率达 11.6%, 术后黏膜缺损范围在 1/2~3/4 环周者狭窄发生率为 5%~28%, >3/4 环周的狭窄发生率达 88%~100% [18] [19] [20] [21], 而 PDT 可多部位照射, 覆盖范围广, 不受病变大小及周长的局限, 对不宜行 ESD 的食管癌患者, 如既往曾行 ESD、存在疤痕和残留的复杂病变或环周型病变, PDT 体现出明显的优势[22]。Hua 等[23]人回顾性研究了 2014 年~2015 年所有食管早期癌变的患者, 其中行 ESD 的有 36 例, 行 PDT 治疗的有 30 例, 结果示两种方法在住院时间、出现胸水、发热和疼痛方面没有显著差异, 研究中发现 ESD 的局部复发率为 5.6%, 而 PDT 为 0%, 且操作更为简单, 其手术时间短于 ESD (8 分钟 vs 72 分钟), 因此, 该研究认为 PDT 可能与 ESD 相似, 除了食管狭窄外, PDT 可减少许多并发症, 无病生存期延长, 能用于局限于黏膜层而没有区域淋巴结或远处转移的早期食管肿瘤。Wolfsen 等[24]人回顾了 48 例(其中 34 例为食管高级别异型增生, 14 例为巴雷特相关的浅表性食管癌)行 PDT 治疗的患者, 随访最长时间达 56 个月, 中位系列随访时间为 18.5 个月, 结果显示在 48 例病例中, 27 例完全治愈, 对于剩余 21 例有残余的患者, 给予氩电浆凝固法, 除 1 例 T1N0M0 腺癌患者消融失败, 其他全部治愈。由此可见 PDT 对于治疗食管高级别异型增生、巴雷特相关的浅表性食管癌具有乐观前景。PDT 通常仅用于小的浅表性食管鳞状细胞癌, 但理论上可以用于任何大小或周长的浅表病变, Shishkova 等人认为 PDT 能够治疗大面积病变组织及手术无法到达的区域, 并可进行再治疗[25] [26]。Tanaka 等[25]人研究了病灶较大而无法行内镜治疗的浅表食管癌患者, 对 38 例无淋巴结受累的浅表鳞状细胞癌患者进行 PDT 回顾性研究, 87%

的患者于 PDT 术后达完全缓解, 所有患者五年生存率为 76%, 总生存率与早期报道的食管切除术或内镜切除的结果相似, 因此 PDT 可能是治疗没有淋巴结转移的大面积浅表鳞状细胞癌的一种潜在治愈性方法。Radu 等[27]人对 55 例原位食管癌和黏膜内癌患者予以 PDT 治疗, 76% 的肿瘤患者达到完全缓解, 平均无病随访时间为 32 个月, 由此我们认为 PDT 是一种有效的浅表性食管癌微创治疗方法。值得注意的是, 其中的原位癌完全缓解率占 90%, 黏膜内癌则占 67%, 强调了肿瘤侵犯深度在实现完全缓解中的重要性。

### 3.2. PDT 与外科手术

相对于手术, PDT 更能够保留治疗区域内的结缔组织和基本功能, 从正常组织中选择性地消除肿瘤细胞, 具有可重复性更没有耐药性[28]。Kawazoe 等[29]人对 2 名接受 PDT 后出现局部复发的浅表性食管癌患者进行多次重复性 PDT 治疗, 效果显示良好。即使是已经实施过手术的患者, 复发后仍可进行光动力治疗。从使用条件看, PDT 还提供了治疗大面积病变组织、手术无法到达的区域的能力, 同时禁忌症少, 对于一些合并众多基础疾病、病变部位特殊或身体状况差不能耐受外科手术的早期食管癌患者, PDT 是一个好的选择[12]。与手术不同, PDT 不会影响周围的细胞外基质, 因此, 组织愈合良好, 很少造成疤痕, 并发症发生率在 15% 至 40% [30], 并可提前行食管扩张预防食管狭窄; 而外科手术并发症约为 30% 至 40%, 死亡率为 4% 左右[31], 尽管食管切除术是传统治疗的首选, 但它显示出较高的发病率和死亡率, 这可能是我们一直在寻找其他治疗方式的部分原因。

### 4. PDT 的局限性

不论是 PDT、内镜下根除还是手术治疗, 在治疗浅表性食管癌上皆有各自的优缺点(见表 1), PDT 的主要局限性是术后会造成食管表面坏死物质脱落, 不支持对病变进行组织学检查, 无法评估肿瘤侵袭程度, 包括肿瘤边缘情况和浸润深度; 而 EMR 可直接行圈套法或透明帽负压吸引进行内镜下黏膜切除术, ESD 可在不切开病灶的情况下, 对整个病灶及其周围边缘进行更广泛的整块切除, 两者皆可通过术后组织行病理检查, 明确病变类型及分化程度, 确认肿瘤侵犯范围及是否有淋巴管等浸润[32]。另外, PDT 治疗后仍有复发风险, 在治疗后 1 年内需每隔 3 个月严格内镜随诊[31]。有关 PDT 尤为明显的不良反应为光过敏反应(发生率 5%~28%), 另有胸骨后疼痛(发生率 30%~40%)、纵隔炎、发热、气管食管瘘、食管穿孔及狭窄、出血等, 但都有相应的应对治疗措施[33]。

**Table 1.** Advantages and disadvantages of photodynamic therapy in the treatment of superficial esophageal carcinoma  
**表 1.** 光动力疗法治疗浅表性食管癌的利弊

	PDT 的优越性	PDT 的局限性
PDT vs 手术	侵入性小、组织选择性强 可重复操作 禁忌症少 治疗时间短、费用低	治疗效果依赖于光照射的敏感性 治疗后仍有复发风险, 需随诊 具有光敏性, 治疗后需避光
PDT vs 内镜下根除治疗	对侵犯粘膜深层及肌层肿瘤的治愈性 对病理类型无选择要求 不受病变部位、大小及周长限制	不支持组织学检查 具有光敏性, 治疗后需避光

### 5. PDT 的改进

PDT 的三大元素包括光源、氧、光敏剂, 因此可以从以上三个方面进行改进, 其中研究最多的是光敏剂, 新型光敏剂对第一代或第二代光敏剂进行改进, 具有高溶解度、较快的清除速度、较强的细胞间

渗透性及癌细胞靶向性。目前, 将光敏剂与生物分子或载体相结合, 使光敏剂功能化似乎是实现对肿瘤区域高选择性的最佳策略[34] [35] [36]。光敏剂可以共价结合到对肿瘤有亲和力的生物分子上, 如抗体、蛋白质、碳水化合物等; 光敏剂也可以被封装入载体, 如金纳米粒子、二氧化硅纳米粒子、量子点、碳纳米管或其他载体, 以引导光敏剂到达肿瘤[35] [37] [38] [39] [40], 促进肿瘤细胞对光敏剂药物的选择性吸附, 实现细胞内化, 从而促进最佳的治疗结果。

## 6. 总结与展望

随着新一代改良光敏剂的诞生、激光计量学的发展, PDT 有了与以前不同的新概念。PDT 具有明显的优势, 其禁忌症少, 并发症发生率低, 尤其适用于不能耐受外科手术的浅表性食管癌患者。相比内镜治疗, PDT 对食管的病理类型、部位及病变大小和周长无特殊要求, 其长期效果与内镜切除大致相似, 对于大面积浅表鳞状细胞癌, 排除淋巴结转移后行 PDT 是一种潜在治愈性方法, 但其局限于个案, 临床疗效值得进一步探索。到目前为止, 还没有关于 PDT 与内镜下切除对于浅表性食管癌的单因素临床随机试验, 包括狭窄率、复发率、生存率等疗效对比, 有必要进行大样本量的前瞻性对照试验来确认当前分析的结果; 相对于手术, PDT 选择性和可重复性强, 能够保留正常解剖结构, 不会引起任何耐药性或累积毒性, 它还具有与其他操作结合使用的潜力, 并且不排除在其他治疗失败的情况下继续使用; 另外, 肿瘤侵犯深度在 PDT 实现浅表鳞状细胞癌完全缓解中尤为重要, 粘膜下癌比黏膜内癌具有更大的淋巴结转移可能性, 在选择 PDT 时要多方面排除淋巴结转移可能, 以期获得更好的治疗效果。尽管 PDT 存在一些需要解决的问题, 但由于光源、分子氧和光敏剂的不断改进, 它在浅表性食管癌治疗中的地位正逐步加强, 其进一步的发展需依靠多领域学科研究者共同努力, 相信 PDT 在不久的将来能够得到更大的突破。

## 参考文献

- [1] Malik, S., Sharma, G., Sanaka, M.R. and Thota, P.N. (2018) Role of Endoscopic Therapy in Early Esophageal Cancer. *World Journal of Gastroenterology*, **24**, 3965-3973. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i35.3965>
- [2] Yano, T. and Wang, K.K. (2020) Photodynamic Therapy for Gastrointestinal Cancer. *Photochemistry and Photobiology*, **96**, 517-523. <https://doi.org/10.1111/php.13206>
- [3] Allison, R.R. (2014) Photodynamic Therapy: Oncologic Horizons. *Future Oncology*, **10**, 123-124. <https://doi.org/10.2217/fon.13.176>
- [4] Mossakowska, B., Fabisiewicz, A. and Siedlecki, J. (2021) [Photodynamic Therapy—Significance in Oncology]. *Postępy Biochemii*, **67**, 236-247. <https://doi.org/10.18388/pb.2021.394>
- [5] Didamson, O.C. and Abrahamse, H. (2021) Targeted Photodynamic Diagnosis and Therapy for Esophageal Cancer: Potential Role of Functionalized Nanomedicine. *Pharmaceutics*, **13**, Article 1943. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13111943>
- [6] Dobson, J., de Queiroz, G.F. and Golding, J.P. (2018) Photodynamic Therapy and Diagnosis: Principles and Comparative Aspects. *Veterinary Journal*, **233**, 8-18. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2017.11.012>
- [7] 薛欢, 王佩茹, 王秀丽. 光动力疗法治疗肿瘤的免疫机制研究进展[J]. 国际免疫学杂志, 2020, 43(1): 51-55.
- [8] Pech, O., May, A., Manner, H., Behrens, A., et al. (2014) Long-Term Efficacy and Safety of Endoscopic Resection for Patients with Mucosal Adenocarcinoma of The Esophagus. *Gastroenterology*, **146**, 652-660.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.11.006>
- [9] Ishihara, R., Tanaka, H., Iishi, H., Takeuchi, Y., et al. (2008) Long-Term Outcome of Esophageal Mucosal Squamous Cell Carcinoma without Lymphovascular Involvement after Endoscopic Resection. *Cancer*, **112**, 2166-2172. <https://doi.org/10.1002/cncr.23418>
- [10] Haidry, R.J., Butt, M.A., Dunn, J., Banks, M., et al. (2013) Radiofrequency Ablation for Early Oesophageal Squamous Neoplasia: Outcomes from United Kingdom Registry. *World Journal of Gastroenterology*, **19**, 6011-6019. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i36.6011>
- [11] Yachimski, P., Puricelli, W.P. and Nishioka, N.S. (2008) Patient Predictors of Esophageal Stricture Development after Photodynamic Therapy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **6**, 302-308.

- <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.12.001>
- [12] Keeley, S.B., Pennathur, A., Gooding, W., Landreneau, R.J., *et al.* (2007) Photodynamic Therapy with Curative Intent for Barrett's Esophagus with High Grade Dysplasia and Superficial Esophageal Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, **14**, 2406-2410. <https://doi.org/10.1245/s10434-007-9392-x>
- [13] Pech, O., Gossner, L., May, A., Rabenstein, T., *et al.* (2005) Long-Term Results of Photodynamic Therapy with 5-Aminolevulinic Acid for Superficial Barrett's Cancer and High-Grade Intraepithelial Neoplasia. *Gastrointestinal Endoscopy*, **62**, 24-30. [https://doi.org/10.1016/S0016-5107\(05\)00333-0](https://doi.org/10.1016/S0016-5107(05)00333-0)
- [14] Pimentel-Nunes, P., Dinis-Ribeiro, M., Ponchon, T., Repici, A., *et al.* (2015) Endoscopic Submucosal Dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*, **47**, 829-854. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1392882>
- [15] Poos, H., Sorletto, M., Fetzner, U.K., Begum, N., *et al.* (2022) Endoscopic Interventional Treatment of Precancerous Lesions and Early Carcinoma of the Esophagus—Criteria and Techniques of Local Ablation and Resection. *Therapeutische Umschau*, **79**, 167-170. <https://doi.org/10.1024/0040-5930/a001344>
- [16] Aadam, A.A. and Abe, S. (2018) Endoscopic Submucosal Dissection for Superficial Esophageal Cancer. *Diseases of the Esophagus*, **31**, doy021. <https://doi.org/10.1093/dote/doy021>
- [17] Yang, D., Coman, R.M., Kahaleh, M., Waxman, I., *et al.* (2017) Endoscopic Submucosal Dissection for Barrett's Early Neoplasia: A Multicenter Study in the United States. *Gastrointestinal Endoscopy*, **86**, 600-607. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2016.09.023>
- [18] Chai, N.L., Feng, J., Li, L.S., Liu, S.Z., *et al.* (2018) Effect of Polyglycolic Acid Sheet plus Esophageal Stent Placement in Preventing Esophageal Stricture after Endoscopic Submucosal Dissection in Patients with Early-Stage Esophageal Cancer: A Randomized, Controlled Trial. *World Journal of Gastroenterology*, **24**, 1046-1055. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i9.1046>
- [19] Ono, S., Fujishiro, M., Niimi, K., Goto, O., *et al.* (2009) Long-Term Outcomes of Endoscopic Submucosal Dissection for Superficial Esophageal Squamous Cell Neoplasms. *Gastrointestinal Endoscopy*, **70**, 860-866. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2009.04.044>
- [20] 毛艳会, 文黎明, 李林艳, 等. 内镜黏膜下剥离术治疗大面积食管早期癌的随访分析[J]. 中国内镜杂志, 2020, 26(2): 43-7.
- [21] 刘宁, 刘丹, 刘冰熔, 等. 早期食管癌及癌前病变内镜黏膜下剥离术后食管狭窄预测模型的构建及测试[J]. 中华消化内镜杂志, 2021, 38(9): 728-732.
- [22] 马佳怡, 王永霞, 薛微, 等. 光动力治疗在食管肿瘤中的疗效及安全性分析[J]. 中华消化内镜杂志, 2017, 34(12): 900-902.
- [23] Hua, X., Li, Y., Ma, H., Zhang, W., *et al.* (2017) Photodynamic Therapy versus Endoscopic Submucosal Dissection for Management of Patients with Early Esophageal Neoplasia: A Retrospective Study. *Journal of Thoracic Disease*, **9**, 5046-5051. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.11.117>
- [24] Wolfsen, H.C., Woodward, T.A. and Raimondo, M. (2002) Photodynamic Therapy for Dysplastic Barrett Esophagus and Early Esophageal Adenocarcinoma. *Mayo Clinic Proceedings*, **77**, 1176-1181. <https://doi.org/10.4065/77.11.1176>
- [25] Tanaka, T., Matono, S., Nagano, T., Murata, K., *et al.* (2011) Photodynamic Therapy for Large Superficial Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus. *Gastrointestinal Endoscopy*, **73**, 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2010.08.049>
- [26] Shishkova, N., Kuznetsova, O. and Berezov, T. (2013) Photodynamic Therapy in Gastroenterology. *Journal of Gastrointestinal Cancer*, **44**, 251-259. <https://doi.org/10.1007/s12029-013-9496-4>
- [27] Radu, A., Grosjean, P., Jaquet, Y., Pilloud, R., *et al.* (2005) Photodynamic Therapy and Endoscopic Mucosal Resection as Minimally Invasive Approaches for the Treatment of Early Esophageal Tumors: Pre-Clinical and Clinical Experience in Lausanne. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, **2**, 35-44. [https://doi.org/10.1016/S1572-1000\(05\)00035-9](https://doi.org/10.1016/S1572-1000(05)00035-9)
- [28] Correia, J.H., Rodrigues, J.A., Pimenta, S., Dong, T., *et al.* (2021) Photodynamic Therapy Review: Principles, Photosensitizers, Applications, and Future Directions. *Pharmaceutics*, **13**, Article 1332. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13091332>
- [29] Kawazoe, K., Isomoto, H., Yamaguchi, N., Inoue, N., *et al.* (2010) Effects of Photodynamic Therapy for Superficial Esophageal Squamous Cell Carcinoma *in Vivo* and *in Vitro*. *Oncology Letters*, **1**, 877-882. <https://doi.org/10.3892/ol.00000155>
- [30] Matzi, V., Maier, A., Sankin, O., Lindenmann, J., *et al.* (2004) 5-Aminolaevulinic Acid Compared to Polyhematoporphyrin Photosensitization for Photodynamic Therapy of Malignant Bronchial and Esophageal Stenosis: Clinical Experience. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, **1**, 137-143. [https://doi.org/10.1016/S1572-1000\(04\)00040-7](https://doi.org/10.1016/S1572-1000(04)00040-7)
- [31] 华胸怀, 张玮, 张瑞祥, 等. 内镜下光动力治疗食管鳞癌及癌前病变的临床价值[J]. 中华消化内镜杂志, 2017,

---

34(1): 38-42.

- [32] Rashid, M.U., Alomari, M., Afraz, S. and Erim, T. (2022) EMR and ESD: Indications, Techniques and Results. *Surgical Oncology*, **43**, Article ID: 101742. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2022.101742>
- [33] 高社干, 董彩红, 单探幽. 食管癌光动力治疗临床应用专家共识[J]. 食管疾病, 2020, 2(1): 1-7.
- [34] Simões, J.C.S., Sarpaki, S., Papadimitroulas, P., Therrien, B., *et al.* (2020) Conjugated Photosensitizers for Imaging and PDT in Cancer Research. *Journal of Medicinal Chemistry*, **63**, 14119-14150. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00047>
- [35] Abrahamse, H. and Hamblin, M.R. (2016) New Photosensitizers for Photodynamic Therapy. *The Biochemical Journal*, **473**, 347-364. <https://doi.org/10.1042/BJ20150942>
- [36] Kwiatkowski, S., Knap, B., Przystupski, D., Saczko, J., *et al.* (2018) Photodynamic Therapy—Mechanisms, Photosensitizers and Combinations. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **106**, 1098-1107. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.07.049>
- [37] Duse, L., Agel, M.R., Pinnapireddy, S.R., Schäfer, J., *et al.* (2019) Photodynamic Therapy of Ovarian Carcinoma Cells with Curcumin-Loaded Biodegradable Polymeric Nanoparticles. *Pharmaceutics*, **11**, Article 282. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11060282>
- [38] Chizenga, E.P. and Abrahamse, H. (2020) Nanotechnology in Modern Photodynamic Therapy of Cancer: A Review of Cellular Resistance Patterns Affecting the Therapeutic Response. *Pharmaceutics*, **12**, Article 632. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12070632>
- [39] Li, T. and Yan, L. (2018) Functional Polymer Nanocarriers for Photodynamic Therapy. *Pharmaceutics*, **11**, Article 133. <https://doi.org/10.3390/ph11040133>
- [40] Montaseri, H., Kruger, C.A. and Abrahamse, H. (2021) Inorganic Nanoparticles Applied for Active Targeted Photodynamic Therapy of Breast Cancer. *Pharmaceutics*, **13**, Article 296. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13030296>